

# Samband speglar serotoninets inflytande på prefrontala kortex

**För att studera om det finns ett samband mellan serotoninaktivitet och exekutiva funktioner undersöktes 41 patienter, 22–71 år, som uppfyllde DSM-IV-kriterierna för egentlig depression. Som mått på serotoninaktiviteten användes förändringen i plasmaprolaktin efter tillförsel av serotoninfrisätaren d-fenfluramin, och för att mäta exekutiva funktioner användes resultat av ett kortsorteringstest. Prolaktinsvaret befunns vara relaterat till fyra av de fem valda testvariablerna. Dessutom var stigande ålder relaterat till sämre testresultat.**

Det är klarlagt att det finns ett samband mellan exekutiv funktionsnivå och depression, och mellan serotoninaktivitet och depression. Men finns det något samband mellan exekutiv funktionsnivå och serotoninaktivitet vid depression?

## Författare

ALESSIO DEGL'INNOCENTI

fil dr, leg psykolog, klinisk provningsledare, Organon AB, Göteborg

HANS ÅGREN

professor, institutet för klinisk neurovetenskap, avdelningen för psykiatri och neurokemi, Göteborgs universitet, och Huddinge sjukhus, Karolinska institutet, Stockholm

MAGNUS SJÖGREN

leg läkare, specialist i psykiatri, doktorand

OLOF ZACHRISSON

leg läkare, specialist i psykiatri, doktorand; båda vid institutet för klinisk neurovetenskap, avdelningen för psykiatri och neurokemi, Göteborgs universitet

LARS BÄCKMAN

professor, psykologiska institutionen, Uppsala universitet, och Äldrecentrum, Karolinska institutet, Stockholm.

Hos deprimerade patienter är en del exekutiva funktioner nedsatta. Det är sedan länge känt att frontalkortex spelar en viktig roll för just sådana funktioner och att aktiviteten i frontalkortex är sänkt vid depression [1, 2]. Det är också känt att det finns ett samband mellan depression och störningar i serotonin-systemet [3-5].

## 41 patienter med egentligt depressivt syndrom

I en studie försökte vi besvara frågan om det hos deprimerade patienter sker förändringar i serotoninaktiviteten parallellt med förändringar i den exekutiva funktionsnivån. Studien har nyligen publicerats i tidskriften *Biological Psychiatry* och vi vill här endast presentera några huvuddrag. 41 patienter (23 män och 18 kvinnor) diagnostiserade enligt DSM-IV-kriterierna för egentligt depressivt syndrom utvaldes för studien. Depressionens allvarlighetsgrad mättes med Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Den genomsnittliga skattningspoängen var 18,3, vilket på denna skala betyder lindrigt till medelsvårt depressionssyndrom.

Den exekutiva funktionsnivån hos patienterna bestämdes med hjälp av ett kortsorteringstest (Wisconsin Card Sorting Test). För att mäta serotoninaktiviteten användes metoden att analysera förändringarna i plasmaprolaktin som svar på tillförsel av serotoninfrisätaren d-fenfluramin [6, 7].

Vid kortsorteringstestet skattades fem variabler: antal genomförda kategorier, antal försök, antal perseverativa fel, antal icke perseverativa fel och procentandelen förståeliga svar. Prolaktinsvaret var relaterat till utfallet av fyra av dessa variabler ( $P < 0,05$ ), medan ålder var relaterat till tre av dem ( $P < 0,05$ ). Däremot sågs inget samband mellan prolaktinsvar och ålder eller depressionens allvarlighetsgrad. Inte heller hittades något samband mellan testresultat och depressionens allvarlighetsgrad.

## Ålderns och prolaktinsvarets bidrag till testprestationen

Eftersom både ålder och prolaktinsvar var klart relaterade till prestationen för flera av kortsorteringsvariablerna,

gjordes en regressionsanalys för att bestämma hur mycket ålder respektive prolaktinsvar bidrog till resultatet. Det visade sig att stigande ålder var relaterad till minskande prestationsnivå för antal genomförda kategorier, antal perseverativa fel och procentandelen förståeliga svar, och att ålder förklarade mellan 10 och 16 procent av variansen i dessa variabler.

Ett intressant fynd var att prolaktinsvaret också bidrog med systematisk varians till samma variabler och även till variabeln antal försök samt förklarade mellan 10 och 16 procent av variansen i dessa variabler. Alltså var bidragen till testprestationen från ålder och prolaktinsvar ungefär lika stora i denna grupp av deprimerade patienter. Interaktionen mellan ålder och prolaktinsvar var inte signifikant för någon av testvariablerna ( $P > 0,10$ ), vilket visar att prolaktinsvarets inflytande på testprestationen inte var relaterat till ålder.

Andra studier har visat att ålder har en negativ effekt på exekutiva funktioner [8, 9]. Vår studie visar att detta också gäller deprimerade patienter. Avsaknaden av interaktion mellan ålder och prolaktinsvar tyder på att inflytandet av serotoninaktiviteten på testprestationen var jämnt fördelat över det åldersintervall som undersöktes. Däremot visade sig depressionens allvarlighetsgrad inte ha någon inverkan på den exekutiva funktionsnivån.

Av de testvariabler som var relaterade till prolaktinsvaret anses antal perseverativa svar och procentandelen förståeliga svar höra ihop med rigiditet respektive insiktslöshet [10]. Vår studie visar att dessa beteendemässiga förändringar kan ha samband med störningar av serotonin-systemet, något som också framförts i andra studier [11, 12].

## Samband påvisades – men hur sker påverkan?

Det viktigaste resultatet av vår studie är att vi kunnat visa ett samband mellan exekutiv funktionsnivå och serotoninaktivitet. Detta antyder att serotonin-systemet kan påverka aktiviteten i frontalkortex direkt eller indirekt, men bevisar naturligtvis inte detta. Vi kan inte utesluta att det också finns underliggan-

de variabler som influerar både utfallet av kortsoreringstest och plasmaprolaktinnivåer.

Det finns indikationer på att serotoninaktiviteten påverkar exekutiva funktioner via prefrontala kortex. Man har t ex observerat ökad prefrontal aktivitet hos friska personer vid kortsoreringstester [2], och man har kunnat visa att depression leder till lägre prefrontal aktivitet [13, 14]. Tillsammans tyder dessa fynd på att det samband mellan prolaktinnivåer och testprestationer som vi fann i vår studie speglar serotoninets inflytande på prefrontala kortex vid depression.

### Omnämmanden

Denna forskning har varit möjlig att genomföra tack vare anslag till Lars Bäckman från Humanistisk-samhällsvetenskapliga forskningsrådet och till Hans Ågren från Medicinska forskningsrådet samt stipendier till Alessio degl'Innocenti från Ulf Nilssonnes stiftelse för medicinsk forskning, Torsten och Ragnar Söderbergs stiftelser samt Svenska neuropsykologiska föreningen.

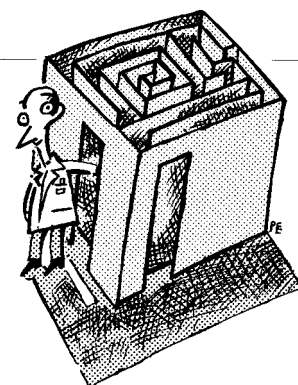
Tack till Ulla Wikberg, Iraj Abedini, Yvonne Abedini, Anna-Lisa Ahlm för hjälp med datainsamling och till Ingrid Larsson för textgranskning.

### Referenser

1. Channon S. Executive dysfunction in depression. The Wisconsin Card Sorting Test. *J Affect Disord* 1996; 39: 107-14.
2. Volz HP, Gaser C, Häger F, Rzanny R, Mentzel HJ, Kreitschmann-Andermahr I et al. Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test – a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatr Res Neuroimag Sect* 1997; 75: 145-7.
3. Rezaei K, Andreasen NC, Alliger R, Cohen G, Swayze V, O'Leary DS. The neuropsychology of the prefrontal cortex. *Arch Neurol* 1993; 50: 636-42.
4. Axelrod BN, Goldman RS, Heaton RK, Curtiss G, Thompson LL, Chelune GJ et al. Discriminability of the Wisconsin Card Sorting Test using the standardization sample. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; 18: 338-42.
5. O'Keane V, Dinan TG. Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: Evidence for diminished responsiveness of central serotonergic function. *Am J Psychiatr* 1991; 148: 1009-15.
6. Korpi ER, Kleinman J, Goodman SI, Phillips I, DeLisi LE, Linnola M et al. Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in brains of suicide victims: Comparisons in chronic schizophrenic patients with suicide as cause of death. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 594-600.
7. Mårtensson, B. The serotonin system in depressive disorders: Effects of antidepressant treatment [dissertation]. Department of Psychiatry and Psychology, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden, 1990. Stockholm: Karolinska sjukhuset, 1990.
8. Bäckman L, Hill RD, Forsell Y. The influence of depressive symptomatology on epi-

sodic memory functioning among clinically nondepressed older adults. *J Abnorm Psychol* 1996; 105: 97-105.

9. Peralta V, Cuesta MJ. Lack of insight in mood disorders. *J Affect Disord* 1998; 49: 55-8.
10. Hommer D, Andreasen P, Rio D, Williams W, Ruttimann U, Momenan R et al. Effects of m-chlorophenylpiperazine on regional brain glucose utilization: A positron emission tomographic comparison of alcoholic and control subjects. *J Neurosci* 1997; 17: 2796-806.
11. Mann JJ, Malone KM, Diehl DJ, Perel J, Nichols TE, Mintun MA. Positron emission tomography imaging of serotonin activation effects on prefrontal cortex in healthy volunteers. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 418-26.
12. Lerer B, Gillon D, Lichtenberg P, Gorfin M, Gelfin Y, Shapira B. Interrelationship of age, depression, and central serotonergic function: Evidence from fenfluramine challenge studies. *Int Psychogeriatr* 1996; 8: 83-102.
13. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 243-50.
14. Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD et al. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: A study using positron emission tomography. *Psychol Med* 1997; 27: 931-42.



**enligt  
min  
erfarenhet**

## Läkartidningens serie 1990–1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11–50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av  
Enligt min erfarenhet

Namn .....

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med  
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:  
08-20 76 19